

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表平7-504670

第3部門第2区分

(43) 公表日 平成7年(1995)5月25日

(51) Int. Cl. ⁸	識別記号	庁内整理番号	F I
A 6 1 K 38/26			
31/155		9454-4C	
31/17	A D P	9454-4C	
31/445		9454-4C	
		8314-4C	
			A 6 1 K 37/ 28
			審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 8 頁)

(21) 出願番号	特願平5-516182	(71) 出願人	ノボ ノルディスク アクティーゼルスカ ブ
(86) (22) 出願日	平成5年(1993)3月18日		デンマーク国、デーコー-2880 バグスバ エルト、ノボ アレ (番地なし)
(85) 翻訳文提出日	平成6年(1994)9月19日	(71) 出願人	エフェンディク、スアト
(86) 国際出願番号	P C T / D K 9 3 / 0 0 0 9 9		スウェーデン国、エス-181 34 リンデ インゴエー、ストイェールンペーゲン16ベ ー
(87) 国際公開番号	W O 9 3 / 1 8 7 8 6	(71) 出願人	グトニアク、マルク
(87) 国際公開日	平成5年(1993)9月30日		スウェーデン国、エス-165 65 ヘーセ ルビュー、ヘーセルビュー ストラントベ ーグ 26
(31) 優先権主張番号	3 6 3 / 9 2	(74) 代理人	弁理士 石田 敬 (外3名)
(32) 優先日	1992年3月19日		最終頁に続く
(33) 優先権主張国	デンマーク (D E)		

(54) 【発明の名称】 ペプチドの使用

(57) 【要約】

GLP-1 (7-37)、GLP-1 (7-36) アミド、及び特定の関連化合物を、経口低血糖症剤をさらに含んで成る養生法における糖尿病の治療における使用のための医薬を提供するために、使用することができる。強いシナジー効果が観察される。

請 求 の 範 囲

1. 経口低血糖症剤による治療をさらに含んで成る養生法における糖尿病の治療における使用のための医薬の製造のためのGLP-1(7-37)、GLP-1(7-38) アミド、又はGLP-1(7-37) 配列の断片を含む医薬として許容されるペプチド、あるいはこのようなペプチドのアナログ又は機能的誘導体の使用。

2. GLP-1(7-37) 又はGLP-1(7-38) アミドの、請求項1に記載の使用。

3. 経口低血糖症剤が β -細胞に対するATP-依存性カリウム・チャンネルのブロッカーであるときの、請求項1又は2に記載の使用。

4. 経口低血糖症剤がスルホニルウレア(sulfonylurea)であるときの、請求項1又は2に記載の使用。

5. 経口低血糖症剤が(S)-(+)-2-エトキシ-4-[2-[[3-メチル-1-[2-(1-ピペリジニル)フェニル]ブチル]アミノ]-2-オクソエチル]安息香酸であるときの、請求項1又は2に記載の使用。

6. 経口低血糖症剤がビグアニド(biguanide)であるときの、請求項1又は2に記載の使用。

7. 経口低血糖症剤がメトホルミン(metformin)であるときの、請求項6に記載の使用。

8. 糖尿病の治療方法であって、有効量の、GLP-1(7-37)、GLP-1(7-38) アミド、又はGLP-1(7-37) 配列の断片を含む医薬として許容されるペプチド、あるいはこのようなペプチドのアナログ又は機能的誘導体、を、経口低血糖症剤による治療をさらに含んで成る養生法における糖尿病の治療に必要な患者に、投与することを含んで成る方法。

ATP-依存性カリウム・チャンネルに対して作用するものが最近の治療において最も広く使用されている。いわゆるスルホニルウレア、例えば、トルブタミド(tolbutamide)、グリベンクラミド(glibenclamide)、グリピジド(glipizide)、及びグリクラジド(gliclazide)が広く使用されており、そして他の剤、例えば、AG-88 623 ZWであって上記分子部位においても作用するもの、が開発中である(AG-88 623 ZWは、(S)-(+)-2-エトキシ-4-[2-[[3-メチル-1-[2-(1-ピペリジニル)フェニル]ブチル]アミノ]-2-オクソエチル]安息香酸のための会社コードであり、(Karl Thomae GmbH 博士への)欧州特許出願第147,850号中に記載されている化合物である。)。インシュリンに対する組織感受性を強化するために使用される剤の中では、メトホルミン(metformin)が代表的な例である。

たとえスルホニルウレアがNIDDMの治療において広く使用されるとしても、この治療は、ほとんどの場合において、満足できるものではない。多数のNIDDM患者においては、スルホニルウレアは、血糖レベルを正常化するのに十分ではなく、そしてそれ故に患者は、糖尿病合併症の高い危険にある。また、多くの患者は、徐々に、スルホニルウレアによる治療に反応する能力を失い、そしてこのように、だんだんとインシュリン治療を受けるようになる。経口低血糖症剤からインシュリン治療への上記のような患者のシフトは、普通には、NIDDM患者における β -細胞の消耗に帰することができ。

それ故、数年にわたり、NIDDM患者に改善された治療を提供するために β -細胞の機能を刺激する新規の剤を提供する試みが行われてきた。最近、グルカゴン様ペプチド-1(glucagon-like peptide-1)から誘導される一連のペプチドが治療的用途のためのインスリン向性(insulinotropic)剤として考えられるようになった。

GLP-1ともいわれるグルカゴン様ペプチド-1は、哺乳類のプログ

ペプチドの使用

発明の分野

本発明は、経口の低血糖症(hypoglycaemic)剤による治療をさらに含んで成る養生法における糖尿病の治療における使用のための医薬の製造のために、GLP-1(7-37)、GLP-1(7-38) アミド、又は特定の関連化合物を使用することに関する。本発明は、その医薬を使用することによる糖尿病の治療方法にも関する。

発明の背景

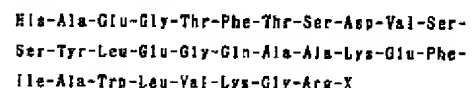
糖尿病は、それ自体を明示するグルコース代謝障害、とりわけ糖尿病患者において上昇した血液グルコース・レベルによるものを特徴とする。根元的な欠陥は、糖尿病の分類を2つの主要なグループに導く：タイプ1の糖尿病、又はインシュリン要求性真性糖尿病(insulin demanding diabetes mellitus(IDDM))であって患者が彼らの膵臓内のインシュリン生産 β -細胞を欠いているときに生じるもの、及びタイプ2の糖尿病、又は非インシュリン依存性真性糖尿病(non-insulin dependent diabetes mellitus(NIDDM))であってあるレンジの他の機能不全(abnormalities)以外の β -細胞機能障害をもつ患者において生じるもの。

タイプ1糖尿病患者は、現在インシュリンにより治療されており、一方、タイプ2糖尿病患者の大部分は、 β -細胞機能を刺激する剤又はインシュリンに対する患者の組織感受性を強化する剤のいずれかにより治療されている。

β -細胞機能の刺激のために使用される剤の中で、 β -細胞の

ルカゴンのC-末端部分において発見されたペプチド配列である。

1985年までは、GLP-1の定められた生物学的活性は、全く報告されていない。しかしながら、1985年において、GLP-1の断片のアミド、すなわちGLP-1(1-38)アミドが、投与量に依存したやり方でグルコースの存在中に単離された前培養ラット膵臓島からのインシュリンの放出を刺激することが証明された(Schmidt, W.B. et al. *Diabetologia* 28 (1985) 704-7)。この発見は、GLP-1(1-38)アミド及び関連ペプチドがタイプ2の糖尿病の治療において有用であるかもしれないことを示唆している。グルカゴン及びGIPともいわれるグルコース依存性インシュリン向性ペプチドに対するその実質的に近い配列の相同性により、Schmidt et al.は、より強いグルカゴン様及び/又はGIP様の生物学的活性がその無傷のペプチドによるよりもGLP-1(7-38)により期待されることができたことを示唆した。近年、特定の興味はGLP-1断片のGLP-1(7-37)及びGLP-1(7-38)アミド並びにそれらのアナログ及び機能的誘導体に集中した。名称GLP-1(1-38)は、親ペプチド、すなわちGLP-1のN-末端から数えられたとき問題のペプチド断片が番号1から(これを含む)番号38までの(これを含む)アミノ酸残基を含んで成ることを示している。同様に、名称GLP-1(7-37)は、親ペプチド、すなわちGLP-1のN-末端から数えられたとき問題のペプチド断片が番号7から(これを含む)番号37までの(これを含む)アミノ酸残基を含んで成ることを示している。GLP-1(7-38)アミド及びGLP-1(7-37)のアミノ酸配列を、以下の式(1)に与える：



(1)

[ここで、XがNH₂であるときGLP-1(7-36)アミドを示し、そしてXがGly-OHであるときGLP-1(7-37)を示す。]。

GLP-1(7-36)アミドが実際にヒトにおいてインシュリン向性剤であることがKreymann, E. et al. により証明された。彼は、このペプチドを健康なボランティアに注入し、そして血漿インシュリンにおける有意な上昇を観察した(Lancet 2 (1987) 1300-304)。

糖尿病患者及び非糖尿病患者におけるGLP-1(7-37)のインシュリン向性作用は、Nathan, B.M. et al. Diabetes Care 15 (1992) 270-76により証明された。

(The General Hospital Corporation への) 国際特許出願第W0 87/06941号は、GLP-1(7-37)及びそれらの機能的誘導体を含んで成るペプチド断片並びにインシュリン向性剤としてのその使用に関するものである。

(The General Hospital Corporation への) 国際特許出願第W0 80/11296号は、GLP-1(7-36)及びそれらの機能的誘導体を含んで成り、且つGLP-1(1-36)又はGLP-1(1-37)のインシュリン向性活性を超えるインシュリン向性活性をもつペプチド断片並びにインシュリン向性剤としてのその使用に関するものである。

(Buckley et al. への) 国際特許出願第W0 91/11457号は、活性GLP-1ペプチド7-34、7-35、7-36、及び7-37の有効なアナログに関するものである。

ラットの膵臓からのインシュリンの分泌に対するグリベンクラミド(glibenclamide)との組み合わせにおけるGLP-1(7-37)の効果が、インビトロにおいてParker, J.C. et al. により研究されている(Diabetes 40 (suppl. 1) (1991) 287 A)。この2つの剤の追加の効果のみが観察された。

しかしながら、本発明者の知る限りにおいて、経口低血糖症剤と

GLP-1の断片又はアナログあるいはそれらの機能的誘導体の組み合わせ使用により達成されるインビボにおける驚くべきシナジー効果は、先には開示されていない。

発明の要約

本発明は、GLP-1関連ペプチドが特にタイプ2の糖尿病の治療のために一般に経口低血糖剤及びスルホニルウレアとの組み合わせにおいて投与されるときに、シナジー効果(synergistic effect)が観察されるという驚くべき発見に関する。この驚くべき観察は、スルホニルウレアを単独で投与されるとき応答に失敗するタイプ2の糖尿病患者においてさえ見られた。

したがって、その最も広い態様においては、本発明は、GLP-1(7-37)、GLP-1(7-36)アミド、又はGLP-1(7-37)配列の断片を含む医薬として許容されるペプチド、あるいはこのようなペプチドのアナログ又は機能的誘導体を、経口低血糖症剤による治療をさらに含んで成る養生法におけるタイプ2糖尿病の治療における使用のための医薬の製造のために、使用することに、並びにタイプ2糖尿病の治療方法であって、有効量のGLP-1(7-37)、GLP-1(7-36)アミド、又はGLP-1(7-37)配列の断片を含む医薬として許容されるペプチド、あるいはこのようなペプチドのアナログ又は機能的誘導体を、経口低血糖症剤による治療をさらに含んで成る養生法において患者に投与することを含んで成る方法に、関する。

第一の好ましい態様においては、本発明は、経口低血糖症剤による治療をさらに含んで成る養生法におけるタイプ2糖尿病の治療における使用のための医薬の製造のためのGLP-1(7-36)アミドの使用に関する。

さらなる好ましい態様においては、本発明は、経口低血糖症剤に

よる治療をさらに含んで成る養生法におけるタイプ2糖尿病の治療における使用のための医薬の製造のためのGLP-1(7-37)の使用に関する。

さらなる好ましい態様においては、本発明は、経口低血糖症剤による治療をさらに含んで成る養生法におけるタイプ2糖尿病の治療における使用のための医薬の製造のためのGLP-1(7-37)のアナログの使用に関する。

さらなる好ましい態様においては、本発明は、経口低血糖症剤による治療をさらに含んで成る養生法におけるタイプ2糖尿病の治療における使用のための医薬の製造のためのGLP-1(7-37)の機能的誘導体の使用に関する。

さらなる好ましい態様においては、本発明は、トルブタミド(tolbutamide)による治療をさらに含んで成る養生法におけるタイプ2糖尿病の治療における使用のための医薬の製造のためのGLP-1(7-36)アミドを含む、GLP-1(7-37)又はそれらの断片あるいはこれらのいずれかのアナログ又は機能的誘導体の使用に関する。

さらなる好ましい態様においては、本発明は、グリベンクラミド(glibenclamide)による治療をさらに含んで成る養生法におけるタイプ2糖尿病の治療における使用のための医薬の製造のためのGLP-1(7-36)アミドを含む、GLP-1(7-37)又はそれらの断片あるいはこれらのいずれかのアナログ又は機能的誘導体の使用に関する。

さらなる好ましい態様においては、本発明は、グリピジド(glipizide)による治療をさらに含んで成る養生法におけるタイプ2糖尿病の治療における使用のための医薬の製造のためのGLP-1(7-36)アミドを含む、GLP-1(7-37)又はそれらの断片あるいはこれらのいずれかのアナログ又は機能的誘導体の使用に関する。

さらなる好ましい態様においては、本発明は、グリクラジド

(gliclazide)による治療をさらに含んで成る養生法におけるタイプ2糖尿病の治療における使用のための医薬の製造のためのGLP-1(7-36)アミドを含む、GLP-1(7-37)又はそれらの断片あるいはこれらのいずれかのアナログ又は機能的誘導体の使用に関する。

さらなる好ましい態様においては、本発明は、ビグアニド(biguamide)による治療をさらに含んで成る養生法におけるタイプ2糖尿病の治療における使用のための医薬の製造のためのGLP-1(7-36)アミドを含む、GLP-1(7-37)又はそれらの断片あるいはこれらのいずれかのアナログ又は機能的誘導体の使用に関する。

さらなる好ましい態様においては、本発明は、メトホルミン(metformin)による治療をさらに含んで成る養生法におけるタイプ2糖尿病の治療における使用のための医薬の製造のためのGLP-1(7-36)アミドを含む、GLP-1(7-37)又はそれらの断片あるいはこれらのいずれかのアナログ又は機能的誘導体の使用に関する。

さらなる好ましい態様においては、本発明は、(S)-(+)-2-エトキシ-4-[2-[[3-メチル-1-[2-(1-ピペリジニル)フェニル]ブチル]-2-オクソエチル]安息香酸による治療をさらに含んで成る養生法におけるタイプ2糖尿病の治療における使用のための医薬の製造のためのGLP-1(7-36)アミドを含む、GLP-1(7-37)又はそれらの断片あるいはこれらのいずれかのアナログ又は機能的誘導体の使用に関する。

本明細書中では、GLP-1(7-37)のアナログ又はGLP-1(7-36)アミドのアナログは、それぞれ、GLP-1(7-37)又はGLP-1(7-36)アミドとは異なるペプチドであって、GLP-1(7-37)又はGLP-1(7-36)アミドのアミノ酸残基の中の少なくとも1がそれぞれ独立して、他のアミノ酸残基、好ましくはその連伝子コードによりコードされるとができるものにより交換されているようなものを意味する。この定義

は、また、アミノ酸残基がそのペプチドのN-末端及び/又はC-末端に付加され又はそれから欠失される場合を含んで成る。好ましくは、このような付加、欠失及び交換の全体数は、5を超えず、より好ましくは、それは3を超えない。

発明の詳細な説明

先に記載したように、スルホニルウレアにより治療された患者は、だんだんとスルホニルウレアの治療に反応しなくなる。この失敗がグルコース刺激に対する応答においてこれによりインシュリンを放出することができない β -細胞の消耗を原因とするということが当業者の中で一般的に受け入れられている。また、 β -細胞がインシュリンを生産し且つ放出する能力によりスルホニルウレアの効果が限定されるということが一般的に受け入れられている。したがって、ある者は、スルホニルウレア及び同様に β -細胞の機能を刺激する他の剤によりNIDDM患者を治療することによるいずれかの追加の治療の利点を予測することはできないであろう。

NIDDM患者を、GLP-1関連ペプチドによりスルホニルウレア又は他の経口低血糖剤との組み合わせにおいて有利に治療することができるという我々の発見は、それ故に、驚くべきことである。事実、我々は、経口低血糖剤とGLP-1関連ペプチドとによる同時治療がNIDDM患者にシナジー応答をもたらす：経口低血糖剤とGLP-1関連ペプチドとによる治療が単独で使われた時のそれぞれの応答の合計よりも大きな代謝応答を引き起こす、ということを発見した。スルホニルウレアの失敗の場合においてさえ、その経口剤がGLP-1関連ペプチドの効果をかなり増強することが発見された。

GLP-1関連ペプチド及び経口低血糖剤による組み合わせ治療は、このように新規で、治療的に有用、且つ驚くべきことである。予割

メトホルミン(metformin)及び関連化合物又はグルコシダーゼ阻害剤、例えば、アカルボース(acarbose)との組み合わせにおいて提供されることもできる。

本発明の説明、実施例及び請求の範囲中に開示する特徴は、別々にそしてそれらのいずれかの組み合わせの両方において、それらの多様な形態において本発明を具体化するための材料であることができる。本発明をさらに、限定として解釈されてはならず、単に本発明の幾つかの好ましい特徴の説明としての以下の実施例により、説明する。

実施例1

NIDDM患者におけるGLP-1(7-36)アミド及びグリベンクラミド(glibenclamide)のシナジー効果

検定

血液サンプルをBDTA(0.048ml, 0.34 M)及びTrasylo®(Bayer, West Germany)から得られた1000 IU Kallikrein阻害)を含むプラスチック・チューブ内に採取し、そして直ちに氷上に置いた。このサンプルを4℃において遠心分離し、そしてその血漿を-20℃において保存した。血液グルコースをA.S. Hugget and D.A. Nixon, Lancet 2 (1957) 368-370に従うグルコース・オキシダーゼ法により測定した。血漿のC-ペプチド濃度を商業的に入手可能なキット(Novo Research Institute, Denmark)を使用してラジオイムノアッセイ(RIA)により測定した。血漿グルカゴン濃度をB.M. Jaffe and Behrman, eds. Methods of Hormone Radioimmunoassay, Academic Press, New York (1974) 317-330中にG.R. Falcona and R.H. Ungerにより記載されているような抗体30Kを使用するRIAにより測定し

できなかった治療的利点が、両方のタイプの医業によるNIDDM患者の治療により得ることができる。

このようにタイプ2糖尿病の治療において使用されることができるGLP-1関連ペプチドの中で、GLP-1(7-37)及びGLP-1(7-36)アミドが特に有利である。なぜなら、それらが天然のホルモンと同一であるからである。GLP-1(7-37)配列の一部を含んで成るより短いペプチド又はこのような短いペプチドのアナログ又はGLP-1(7-37)それ自体のアナログ又はこれらのいずれかの機能誘導体を、有利に使用することもできる。なぜなら、薬理動態(pharmacodynamic and pharmacokinetics)の性質を、そのGLP-1関連断片を修飾することにより患者の要求に従って変更することができる。

GLP-1関連ペプチドを、ペプチドの投与のための発明に従って最近入手可能な方法により投与することができる。鼻への適用が、患者の承諾の点から特に有利である。これに関しての詳細は、本出願と同時に出願されたGLP-1関連ペプチドを含んで成る医業の鼻への投与に関する我々の同時係属中のデンマーク特許出願第DK 0364/82号中に見ることができる。この出願の内容を、その全体として引用によりここに取り込む。その活性ペプチドの特別に選定性の血漿特性が必要とされる場合においては、注射又は注入による投与が好ましいであろうし、そして吸収の程度及び動態が決定的な論点でない場合には、経口投与が好ましい。

本発明に従って使用される経口低血糖剤は、グルコース低下効果を示すいずれかの経口剤であることができる。これらの剤の中では、 β -細胞のATP依存性カリウム・チャンネルに対して作用するもの、例えば、グリベンクラミド(glibenclamide)、グリピジド(glipizide)、グリクラジド(gliclazide)及びAG-88 028 2Wが好ましい。本発明に従ったペプチドは、有利には、他の経口剤、例えば、

た。

さらなる実験の詳細については(例えば、等血糖値食事関連インシュリン応答(Isoglycaemic meal-related Insulin response), IMIRの計算に対するもの)、類似の条件下で行われた様々な実験が記載されているM. Gutniak, C. Orskov, J.J. Holst, B. Ahren and S. efendic, The New England Journal of Medicine 325 (28) (1992) 1316-1322を参照できる。

方法

それぞれの4日間にわたり、logの静脈内へのグリベンクラミド(glibenclamide)の注射又は1分間当たり体重1キログラム当たりの0.75 μ モルの速度におけるGLP-1(7-36)アミドの注入のいずれかの又はそれらの組み合わせの効果を、8人のインシュリン処理肥満NIDDM患者(体重質量係数: 30.1 ± 2.4 kg/m²)の同一群において研究し、そして対照として生理食塩水の投与と比較した。インシュリンの普通の投与を、テスト化合物の又は生理食塩水の投与の開始24時間前に停止し、そして全ての患者を一夜断食させた。Biostrator (Niles, Diagnostic Division, Elkhart, Ind.)を、テスト化合物の投与が開始される前に血液グルコース・レベルを正常化し、そしてまた、ゆで卵、ポイルド・ビーフ、調理人参、0.5%のバター脂肪を含む一杯の牛乳、及び小麦及びライ小麦粉の混合物から作られた1スライスのパンを含んで成る標準的なテスト食事の摂取の180分後に正常な食後の血液グルコース特性を維持するために、上記時間内のインシュリン投与のために使用した。この食事においては、エネルギーの28、26、及び46%がそれぞれタンパク質、脂肪及び炭水化物から生じる。テスト化合物の投与を行い(グリベンクラミド、生理食塩水)又は正常の血糖値が達成された30分後にそれぞれGLP-

1(7-36) アミドを開始した。GLP-1(7-36) アミドの注入を210 分間続けた。30分後(時刻 0)、患者にテスト食事を与え、これを15分以内で終わらせた。血液サンプルを-30、0、15、30、90、120、150 及び180 分目において得た。

結果

食事の摂取後、食事関連C-ペプチド応答、グルカゴン応答及び等血糖値食事関連インシュリン要求(IMIR)を測定した。結果を表1 中に要約する。

表1

	C-ペプチド 応答 (pg/ml/210分)	グルカゴン 応答 (pg/ml/210分)	IMIR (U)
対照 (生理食塩水)	7.4±3.6	269345±6299	17.4±2.8
GLP-1(7-36) アミド	25±9.8	10451±5126	6.3±2.0
グリベンクラミド	105±53.9	*	8.3±1.0
GLP-1(7-36) アミド +グリベンクラミド	184±55.1	2526±4873	2.7±0.7

*) グリベンクラミドは、グルカゴン放出に対して有意な効果をもたなかった。

表中に示すように、GLP-1(7-36) アミド及びグリベンクラミドの両方は食事関連C-ペプチド応答をかなり増加させ(p<0.02)、そして組み合わせにおいて投与したとき、明らかなシナジー効果を発揮した。GLP-1(7-36) アミドは、グルカゴン応答を抑制した(p<0.01)、一方グリベンクラミドは、有意な効果をもっていなかった。しかしながら、GLP-1(7-36) アミドとの組み合わせにおいて、グルカゴン応答は、殆ど廃止された。最後に、グリベンクラミド及びGLP-1(7-36)

血液をサンプル採取するために使用した。それぞれのサンプリングの後には生理食塩水によりそれをフラッシュした。背面の手の静脈内に逆行して挿入した第二カニューレを血液グルコース濃度を連続監視するために使用した。静脈血液を45℃において熱凝固スリーブ(Kanthai Medical Heating AB, Stockholm, Sweden)内で前腕及び手を加熱することにより動脈血化(arterialized)した。第三カニューレを対側性の肘前静脈中に挿入し、そしてすべての注入のために使用した。約08.00 時から、血液グルコース濃度を正常化するために患者をBiosator に接続した。底の血液グルコース・レベルを正常化するためにBiosator のアルゴリズムを調整した。血液グルコース濃度のための標的は、4-5mmol/lであった。標的に達したとき、Biosator のアルゴリズムをモニタリングのために変更し、そしてインシュリン注入のフィードバックを停止した。実験を正常血糖値に達した30分後に、Biosator への接続の約90分後に開始した。次に生理食塩水又は0.75p モル/kg/分のGLP-1(7-36) アミド(Peninsula Laboratories, St. Helens, Merseyside, England)を注入を開始し、そして210 分間続けた。グリベンクラミド(glibenclamide)実験においては、1mg のグリベンクラミド(Hoechst AG, Germany)の静脈内注射を上記と同時に与えた。これらの4 つの研究を、その実験間に2-4 週間の経過を伴って、でたがめな順番で行った。時刻0 において、患者に、ベッド内に座りながら15分以内で食べられる実施例1 中に記載したような標準的な朝食を与えた。血液サンプルをFVにおいて、-60、-30、-15、0、15、30、90、120、150、及び180 分目に採取した。血液グルコースを連続的に測定した。

アミドの両方がIMIRを低下させ、そして組み合わせにおいてIMIRは2.7 ±0.7 と低かった。

簡単に言えば、本実験は、GLP-1(7-36) アミドとグリベンクラミド(glibenclamide)との組み合わせの強いシナジー効果を証明している。

実施例2

スルホニルウレア治療に対する二次的な失敗をもつNIDDM 患者におけるGLP-1(7-36) アミド及びグリベンクラミドのシナジー効果

方法

NIDDM をもち且つスルホニルウレア治療に二次的に失敗した8 人の患者が本研究に参加した(年齢57.8±2.7 歳、体質量係数28.7±1.5 kg/m²、糖尿病期間 7.6±1.2 年、HbA_{1c} 5.8±0.5)。本糖尿病患者は、USA National Diabetes Data Groupに従うNIDDM 及びIDDMのための基準を満たした。患者のいずれも、腎臓機能障害、自律神経障害、又は増殖性網膜症をもたず、そしてすべてが正常の肝臓機能をもっていた。彼(彼女)らは、本試験の少なくとも2 週間前及びその間糖尿病患者のための標準的な食事を食べるように指導された。スルホニルウレアにより治療された患者は、本実験の1 週間前に彼らの投薬を中止した。インシュリンにより治療された患者は、本研究の24時間前にNPH インシュリンの注射を停止するように指示された。血液グルコース濃度を、定期的なインシュリンの皮下注射により制御した。

すべての患者を、一夜断食後に検査した。それぞれの検査の朝の07.30 h において、3 つのカニューレを挿入した。1 つのカニューレは、肘前の静脈内に入れ、そしてホルモン検定のために断続的に

結果

基礎状態において、血液グルコース及びC-ペプチド・レベルに対する効果を先に述べたGLP-1(7-36) アミド、グリベンクラミド又はそれらの組み合わせの投与後に監視した。結果を表2 中に要約する。

表2

	血液グルコース mmol/l	C-ペプチド pmol/l
対照 (生理食塩水)	6.0±0.3	0.53±0.08
GLP-1(7-36) アミド	5.1±0.4	0.63±0.1
グリベンクラミド	6.0±0.3	0.56±0.007
GLP-1(7-36) アミド +グリベンクラミド	4.5±0.1	0.72±0.1

これらの結果は上記2 つの化合物のシナジー効果を明確に証明している。なぜなら、グリベンクラミドがそれ自体に対して有意な効果をもたず、一方GLP-1(7-36) アミドとグリベンクラミドとの組み合わせの効果明らかにGLP-1(7-36) アミド単独のものを越えるからである。

食事の摂取後、インシュリン生成係数(insulinogenic indices)(合成インシュリン(integrated insulin)/合成グルコース応答)を計算し、再び、2 つの化合物のシナジー効果を強調し、表3 中に示した。

表3

	インシュリン生成係数
対照 (生理食塩水)	1.8±0.6
GLP-1(7-36) アミド	21.0±7.2
グリベンクラミド	10.8±2.8
GLP-1(7-36) アミド+グリベンクラミド	37.5±9

特許平7-504670 (6)

補正書の翻訳文提出書

(特許法第184条の8)

平成8年9月14日

特許庁長官 高 島 章 取

1 特許出願の表示

PCT/DK93/00099

2 発明の名称

ペプチドの使用

3 特許出願人

住 所 デンマーク国、デーコー-2880 バグスバエルト、
ノボ アレ (番地なし)名 称 ノボ ノルディスク アクティーゼルスカプ
(外2名)

4 代理人

住 所 〒105 東京都港区虎ノ門一丁目8番10号

静光虎ノ門ビル 青和特許法律事務所

電話 (3504)0721

氏 名 弁護士 (7751) 石 田 敬

5 補正書の提出年月日

1994年8月20日

6 添付書類の目録

補正書の翻訳文



1 通

請 求 の 範 囲

1. 経口低血糖症剤による治療をさらに含んで成る養生法における糖尿病の治療における使用のための医薬の製造のためのGLP-1(7-36) アミド又はGLP-1(7-37) 配列の断片を含む医薬として許容されるペプチド、あるいはこのようなペプチドのアナログ又は機能的誘導体の使用。

2. GLP-1(7-36) アミドの、請求項1に記載の使用。

3. 経口低血糖症剤がβ-細胞に対するATP-依存性カリウム・チャンネルのブロッカーであるときの、請求項1又は2に記載の使用。

4. 経口低血糖症剤がスルホニルウレア(sulfonylurea)であるときの、請求項1又は2に記載の使用。

5. 経口低血糖症剤が(8)-(+)2-エトキシ-4-[2-[[3-メチル-1-[2-(1-ピペリジニル)フェニル]ブチル]アミノ]-2-オクソエチル]安息香酸であるときの、請求項1又は2に記載の使用。

6. 経口低血糖症剤がビグアニド(biguanide)であるときの、請求項1又は2に記載の使用。

7. 経口低血糖症剤がメトホルミン(metformin)であるときの、請求項1に記載の使用。

8. 糖尿病の治療方法であって、有効量の、GLP-1(7-36) アミド又はGLP-1(7-37) 配列の断片を含む医薬として許容されるペプチド、あるいはこのようなペプチドのアナログ又は機能的誘導体を、経口低血糖症剤による治療をさらに含んで成る養生法における糖尿病の治療が必要な患者に、投与することを含んで成る方法。

国 際 情 報 報 告

International application No.
PCT/DK 93/00099

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER	
IPC: A61K 37/28 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classifications and IPC	
B. FIELD(S) SEARCHED	
Maximum classification number (classification system followed by classification symbols): IPC: A61K	
Documents searched other than documents disseminated in the system that such documents are included in the field searched SE,DK,FI,NO classes as above	
Documents not searched during the international search (name of date base and, where practicable, search terms used)	
SIGSIS, CHEMISE, MEDLINE, VPI, CHEMICAL ABSTRACTS	
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT	
Category	Relevant to claim No.
X	Diabetes, vol 40(1991): Suppl. 1, page 237A, J.C. Parker et al: "Glucagon-like peptide (17-37) and glibenclamide stimulate insulin secretion by different glucose-dependent mechanisms".
X	WO, A1, 3706941 (THE GENERAL HOSPITAL CORPORATION), 19 November 1987 (19.11.87)
X	WO, A1, 9011296 (THE GENERAL HOSPITAL CORPORATION), 4 October 1990 (04.10.90)
Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.	
<p>* General categories of cited documents</p> <p>"A" Documents defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"B" Documents published on or after the international filing date and which are not considered to be of particular relevance</p> <p>"C" Documents published on or after the international filing date and which are not considered to be of particular relevance</p> <p>"D" Documents published on or after the international filing date and which are not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" Documents published on or after the international filing date and which are not considered to be of particular relevance</p> <p>"F" Documents published on or after the international filing date and which are not considered to be of particular relevance</p> <p>"G" Documents published on or after the international filing date and which are not considered to be of particular relevance</p> <p>"H" Documents published on or after the international filing date and which are not considered to be of particular relevance</p> <p>"I" Documents published on or after the international filing date and which are not considered to be of particular relevance</p> <p>"J" Documents published on or after the international filing date and which are not considered to be of particular relevance</p> <p>"K" Documents published on or after the international filing date and which are not considered to be of particular relevance</p> <p>"L" Documents published on or after the international filing date and which are not considered to be of particular relevance</p> <p>"M" Documents published on or after the international filing date and which are not considered to be of particular relevance</p> <p>"N" Documents published on or after the international filing date and which are not considered to be of particular relevance</p> <p>"O" Documents published on or after the international filing date and which are not considered to be of particular relevance</p> <p>"P" Documents published on or after the international filing date and which are not considered to be of particular relevance</p> <p>"Q" Documents published on or after the international filing date and which are not considered to be of particular relevance</p> <p>"R" Documents published on or after the international filing date and which are not considered to be of particular relevance</p> <p>"S" Documents published on or after the international filing date and which are not considered to be of particular relevance</p> <p>"T" Documents published on or after the international filing date and which are not considered to be of particular relevance</p> <p>"U" Documents published on or after the international filing date and which are not considered to be of particular relevance</p> <p>"V" Documents published on or after the international filing date and which are not considered to be of particular relevance</p> <p>"W" Documents published on or after the international filing date and which are not considered to be of particular relevance</p> <p>"X" Documents published on or after the international filing date and which are not considered to be of particular relevance</p> <p>"Y" Documents published on or after the international filing date and which are not considered to be of particular relevance</p> <p>"Z" Documents published on or after the international filing date and which are not considered to be of particular relevance</p>	
Date of the actual completion of the international search	
Date of mailing of the international search report	
23 June 1993	
Name and mailing address of the ISA, Swedish Patent Office, Box 5051 S-102 02, STOCKHOLM, Fax: +46 8 666 01 85	
Authorized officer, Elisabeth Carlborg, Telephone No. +46 8 782 35 00	
Form PCT/ISA/210 (previous editions) (July 1992)	

国際調査報告

International application No.
PCT/DK 93/00099

C (Continuation): DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category: Citations of documents with indication, where appropriate, of the relevant passages

Reference to claim No.

X	WO, A1, 9111457 (BUCKLEY DOUGLAS I. ET AL), 8 August 1991 (08.08.91) ---	1-7
---	--	-----

Form PCT/ISA 210 (continuation of sheet 2001) (July 1993)

国際調査報告

International application No.
PCT/DK 93/00099

Box I: Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item I of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ **Claim No. 8**
Because they relate to subject matter not regarded as being searched by this Authority, namely:
See PCT Rule 39.1(iv): Methods for treatment of the human or animal body by surgery or therapy, as well as diagnostic methods.
2. ☐ **Claim No. 2**
Because they relate to parts of the international application that do not comply with the procedural requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ **Claim No. 2**
Because they are dependent claims and are not directed to a substantive invention in accordance with Rule 6.4(i).

Box II: Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item II of first sheet)

This international searching Authority found multiple inventions in the international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effect involving an additional fee, this Authority did not require payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims No. 1.
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is returned to the applicant for payment of the claims fee covered by claims No. 1.

Remarks on Prior Art

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Form PCT/ISA 210 (continuation of first sheet 112) (July 1993)

国際調査報告

EP/05/93

International application No.
PCT/DK 93/00099

Patent documents cited in search report	Publication date	Patent family number(s)	Publication date
WO-A1- 8706941	19/11/87	EP-A- 0385387	09/03/89
WO-A1- 11296	04/10/90	NONE	
WO-A1- 9111457	08/08/91	EP-A- 0512042	11/11/92

Form PCT/ISA 210 (patent family search) (July 1993)

フロントページの続き

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, SN, TD, TG), AU, BB, BG, BR, CA, CZ, FI, HU, JP, KP, KR, KZ, LK, MG, MN, MW, NO, NZ, PL, RO, RU, SD, SK, UA, US, VN

(72)発明者 エフェンディク, スアト
スウェーデン国, エスー181 34 リンデ
インゴエー, ストイェールンペーゲン16ベ
ー

(72)発明者 グトニアク, マルク
スウェーデン国, エスー165 65 ヘーセ
ルビュー, ヘーセルビュー ストラントベ
ーグ 26

(72)発明者 キルク, オレ
デンマーク国, デーコーー2200 コペンハ
ーゲン エン, 3ノテーパー, ステファン
スガゼ 38

【公報種別】特許法第17条第1項及び特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成12年8月15日(2000. 8. 15)

【公表番号】特表平7-504670

【公表日】平成7年5月25日(1995. 5. 25)

【年通号数】

【出願番号】特願平5-516182

【国際特許分類第7版】

A61K 38/26
 31/155
 31/17 ADP
 31/445

【F I】

A61K 37/28
 31/155
 31/17 ADP
 31/445

手 続 補 正 書

平成12年3月18日

特許庁長官 近 藤 豊 彦 殿

1. 事件の表示

平成5年特許願第516182号

2. 補正をする者

名称 ノボ ノルデスタ アクティンゲルスカブ (外エム)

3. 代理人

住所 〒106-8428 東京都港区虎ノ門三丁目5番1号 虎ノ門37森ビル
 青和特許法律事務所 電話 03-5470-1900

氏名 井畑士(7751) 石 用 敬



4. 補正対象書類名

請求の範囲

5. 補正対象項目名

請求の範囲

6. 補正の内容

請求の範囲を別紙のとおり補正する。

7. 添付書類の目録

請求の範囲

1通

請求の範囲

1. 冠口低血圧症に対する治療をさらに含んで成る製剤における糖尿病の治療における使用のための医薬組成物であって、GLP-1(7-36) アミドもしくはGLP-1(7-37) 配列の断片を含む医薬として許容されるペプチド、又は該ペプチドのアナログもしくは機能性誘導体を含む医薬組成物。

2. GLP-1(7-36) アミドを含む請求項1に記載の医薬組成物。

3. 前記冠口低血圧症がβ-細胞に対するATP-依存性カリウム・チャンネルのブロッカーであることを特徴とする請求項1又は2に記載の医薬組成物。

4. 前記冠口低血圧症がスルホニル尿素であることを特徴とする請求項1又は2に記載の医薬組成物。

5. 前記冠口低血圧症が(S)-(+)-2-エトキシ-4-[2-[[3-メチル-1-[2-[1-ピペリジニル]フェニル]プロピル]アミノ]-2-オクソエチル]安息香酸であることを特徴とする請求項1又は2に記載の医薬組成物。

6. 前記冠口低血圧症がビグアニドであることを特徴とする請求項1又は2に記載の医薬組成物。

7. 前記冠口低血圧症がメトホルミンであることを特徴とする請求項6に記載の医薬組成物。